ITEM 242 : ADÉNOME HYPOPHYSAIRE

= **Micro-adénome** < 10 mm ou **macro-adénome** > 10 mm : généralement **antéhypophysaire**, **bénin**, sécrétant ou non

Syndrome tumoral	**Céphalées**	- Classiquement frontales ou rétro-orbitaires, localisées, isolées ou associées à une HTIC	
	Troubles visuels	- Compression des voies optiques (dont chiasma), à fond d'œil longtemps normal - Gêne visuelle, impression de voile devant les yeux, difficulté à fixer un point, sensation de manque d'un mot à la lecture ➙ acuité visuelle longtemps conservée - Champ visuel : **quadranopsie temporale supérieure**, puis **hémianopsie bitemporale** ➙ Parfois atypique : **scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique** et **paracentrale**, **simple agrandissement de la tâche de Mariotte**…	
	Autres signes (tardifs)	- **Envahissement du sinus caverneux** : **ophtalmoplégie** (nerfs III, IV et VI), atteinte du **nerf trijumeau** - **HTIC** = en cas de tumeur volumineuse (rare) s'étendant vers les citernes pré-pédonculaires et pré-pontiques : céphalées, nausées, vomissements, paralysie du VI, œdème papillaire au FO - **Brèche ostéoméningée** (du plancher sellaire et sinus sphénoïdal) : **rhino-liquorrhée**, **méningite** ➙ Aucune atteinte de la post-hypophyse : ne donne jamais de diabète insipide	
Syndrome d'hypersécrétion	Adénome mono-sécrétant (par ordre de fréquence)	- **Adénome à prolactine** (lactotrope) : **prolactinome** - **Adénome à GH** (somatotrope) : **acromégalie** - **Adénome à FSH/LH** (gonadotrope) : **hypergonadisme hypergonadotrope** - **Adénome à ACTH** (corticotrope) : **maladie de Cushing** - **Adénome à TSH** (thyréotrope) : **hyperthyroïdie centrale**	
	Adénome mixte	**= Adénome à GH + prolactine** (fréquent) ou **à GH + TSH** (rare) ➙ L'atteinte associée de plusieurs axes est due de façon quasi-certaine à un adénome hypophysaire	
	Hyper-prolactinémie	**- Prolactinome** : micro- ou macro-adénome ➙ taux de prolactine associé à la masse tumorale - **Hyperprolactinémie de déconnection** : macro-adénome ➙ taux de prolactine < 150-200 ng/ml ➙ Un taux > 150-200 ng/ml est quasi-obligatoirement lié à un prolactinome ➙ Un taux < 150-200 ng/ml peut être lié à un prolactinome ou à une tumeur non prolactinique ➙ Evolution de la masse tumorale sous agoniste dopaminergique : diminue si prolactinome	
Insuffisance anté-hypophysaire		= Déficit hormonal d'une ou plusieurs lignées, par **destruction des cellules hypophysaires** (envahissement tumorale), **compression** ou **envahissement de la tige pituitaire** ou **fonctionnel**le (action freinatrice d'une hypersécrétion sur un autre axe) : début généralement insidieux - **Déficit gonadotrope** ++ : atteinte la plus fréquent et la plus précoce - **Déficit somatotrope** - **Déficit corticotrope** : insuffisance corticotrope centrale - **Déficit thyréotrope** : hypothyroïdie centrale ➙ A rechercher systématiquement chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire	
Diagnostic	**IRM hypophysaire**	Aspect normal de l'hypophyse	- **Diaphragme sellaire** horizontal ou concave vers le haut**,** plancher sellaire régulier - **Hypophyse** : taille < 9 mm, situation intra-sellaire, prise de contraste après injection - **Tige pituitaire** fine et médiane de face, oblique en bas-avant de profil - **Post-hypophyse** : hypersignal postérieur sur les clichés sans injection
		Signes indirects	- Bombement vers le haut (convexe) du diaphragme sellaire - Incurvation vers le bas ou érosion du plancher sellaire - Déviation de la tige pituitaire controlatérale à la lésion
		Micro-adénome	= Lésion < 10 mm : arrondie, homogène, hypointense en T1, du fait d'un retard de prise de contraste par rapport au reste de l'hypophyse saine
		Macro-adénome	= Lésion > 10 mm : généralement iso-intense en T1 ± hétérogène, mais après injection : hypointense par rapport à l'hypophyse saine, hyperintense au parenchyme cérébral, signes indirects - Extension : - Supérieure : **chiasma optique** comprimé, refoulé voire laminé, **bandelettes** et **nerfs optiques**, **3e ventricule** - Latérale : **sinus caverneux** (**nerfs, carotide**) - Inférieure : **sinus sphénoïdal**

Diagnostic	**IRM hypophysaire**	DD	- **Craniopharyngiome intrasellaire** (mais généralement suprasellaire) : masse hétérogène à composante multiple (tissulaire, kystique, hémorragique), T1 hypo ou hyper, T2 hypersignal souvent associé à un hyposignal, calcifications au scanner (invisibles à l'IRM) - **Méningiome intrasellaire** : condensation anormale de l'os en regard de la lésion au scanner, prise de contraste intense en IRM, dure-mère épaissie, d'aspect spiculé, prenant le contraste - Grosse hypophyse de la femme jeune ou de l'adolescente (fortuitome) - Autre : **métastase, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune**… - Point commun de ces lésions : un diabète insipide est possible
Bilan	**Bilan ophtalmologique**	= Examen ophtalmologique bilatéral avec étude du champ visuel (Goldman ou périmétrie automatisée) et de l'oculomotricité - Non systématique, indiqué si : macro-adénome, envahissement du chiasma optique ou d'un sinus caverneux, suspicion diagnostique d'atteinte visuelle ou d'HTIC	
	Bilan hormonal complet	- **Test statique de tous les axes** à la recherche d'hypersécrétion ou d'insuffisance antéhypophysaire : TSH + T3/T4, testostérone/œstradiolémie + LH/FSH, cortisolémie à 8h, hypoglycémie insulinique, prolactine - **Test dynamique** en 2nd intention ➝ **Axe somatotrope (GH)** : test dynamique d'emblée et après correction des autres axes	
Cas particuliers	**Apoplexie hypophysaire (rare)**	= **Nécrose** ou **hémorragie aiguë d'un adénome hypophysaire** : tableau de début brutal - **Céphalées violentes, pseudosyndrome méningé, HTIC** - **Troubles visuels** (compression du chiasma), **paralysie oculomotrice** (compression des nerfs du sinus caverneux) - **Syndrome confusionnel, coma** - IRM : adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie (aspect hétérogène) - TTT : - **Traitement chirurgical** en urgence en cas de troubles visuels - **Substitution cortisonique** en urgence : hydrocortisone - Macro-adénome à prolactine : **agoniste dopaminergique**	
	Adénome gonadotrope	- Plus fréquent chez l'homme - **Syndrome d'hypersécrétion hormonale** : atypique, discret, rarement révélateur - **Révélation tardive des signes d'extension** : syndrome tumoral, insuffisance antéhypophysaire - Dosages hormonaux peu utiles ➝ Le diagnostic d'adénome gonadotrope repose sur l'analyse immunohistochimique de la tumeur	
	Stérilité et adénome hypophysaire	= Nombreux mécanismes, parfois associés - Syndrome sécrétant : - **Hyperprolactinémie** (hypogonadisme hypogonadotrope) - **Maladie de Cushing** (hypogonadisme hypergonadotrope) - Syndrome tumoral : **hyperprolactinémie de déconnexion** - Insuffisance antéhypophysaire : **insuffisance gonadotrope** ou **thyréotrope**	
TTT	**Traitement chirurgical**	- **Adénectomie sélective par voie trans-sphénoïdal rhino-septale**, laissant en place l'hypophyse saine - Complication : - **Risque endocrinien** (quasi-nul si opérateur entraîné) - **Diabète insipide** (surtout en cas de micro-adénome et de maladie de Cushing) - **Hématome post-opératoire**	
	Radiothérapie	- Complète la chirurgie en cas de macro-adénome volumineux, invasif ou d'exérèse incomplète - Complication : risque d'**insuffisance antéhypophysaire**	
	Traitement médical	= En cas d'adénome à prolactine : réduction du volume de l'adénome sous **agoniste dopaminergique** - Modalités : **bromocriptine**, jusqu'à normalisation de la prolactine - Indication : en 1ère intention pour tous micro- ou macro-adénome à prolactine - **Traitement chirurgical** en cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical	
	Hormono-thérapie substitutive	- **Hydrocortisone** (sans fludrocortisone) en cas de déficit corticotrope ➝ urgence thérapeutique - **Lévothyroxine** en cas d'hypothyroïdie - **Analogue de la GH recombinant** en cas de déficit somatotrope - Déficit gonadotrope : - **Oestroprogestatif** chez la femme - **Androgène de synthèse** chez l'homme ➝ Ne rétablit pas la spermatogenèse (sous influence de FSH) : **FSH** 1 injection/j si désir de procréation	
	Traitement freinateur	= En cas de syndrome d'hypersécrétion résiduelle après traitement - Hypersécrétion résiduelle de GH : **somatostatinergique** (forme retard), **antagoniste de la GH** - Hypersécrétion résiduelle d'ACTH : **anti-cortisolique**	

INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE

Manifestations

= Diagnostic difficile, de début souvent insidieux

Pan-hypo-pituitarisme

= Insuffisance antéhypophysaire et post-hypophysaire : généralement post-chirurgical ou par nécrose pituitaire, et non par adénome hypophysaire
- Faciès pâle, « vieillot »
- Dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes : signes constants
- Peau mince, froide, sèche, rides fines
- Dépilation complète des aisselles et du pubis (bonne valeur < 60 ans) , cheveux fins soyeux

Insuffisance gonadotrope

Chez l'homme	- **Baisse de la libido, trouble de l'érection, testicules petits et mous** - **Pilosité du visage raréfiée** - **Infertilité**
Chez la femme	- **Aménorrhée** ± précédée **d'irrégularités menstruelles**, sans bouffées de chaleur - **Infertilité** - **Dyspareunie par atrophie muqueuse vaginale** et **vulvaire**
Dans les 2 sexes	- Déficit prépubertaire : **impubérisme** ou **retard pubertaire** - **Déminéralisation osseuse** jusqu'à l'**ostéoporose**

Insuffisance corticotrope

- **Asthénie, amaigrissement** avec **anorexie**
- **Dépigmentation, pâleur** (par carence en ACTH)
- Tendance à **l'hypotension**
- Risque d'**hypoglycémie** (par réduction de la néoglucogenèse) à jeun et à l'effort
- Risque d'**hyponatrémie de dilution** (sécrétion inappropriée d'ADH sans déficit volémique)
- Risque de **collapsus vasoplégique** par manque de réponse au stress (infection, traumatisme, chirurgie)

➔ Absence de déficit minéralocorticoïde (peu affecté par le déficit en ACTH) contrairement aux insuffisances surrénaliennes périphériques

Insuffisance thyréotrope

- **Hypothyroïdie** d'intensité variable, souvent moins sévère qu'une cause périphérique
- Sans myxœdème ni goitre

Insuffisance somatotrope

Chez l'adulte (discret)	- **Asthénie** - **Diminution de la masse** et de la **force musculaire** - Tendance à l'**adiposité abdominale** - Risque d'**hypoglycémie** majoré si associée à un déficit corticotrope
Chez l'enfant (majeur)	- **Retard de croissance statural harmonieux** - Risque d'**hypoglycémie** : très fréquente, souvent révélatrice

Anomalies biologiques non spécifiques

- **Anémie** : déficit thyréotrope
- **Hypoglycémie** : déficit somatotrope et corticotrope (surtout si associés)
- **Dyslipidémie** : déficit thyréotrope
- **Hyponatrémie** à secteur extracellulaire normal : déficit corticotrope et thyréotrope

Bilan hormonal

Axe corticotrope

- **Hypoglycémie insulinique** : test de référence : absence d'élévation du cortisol > 185 ng/ml (500 nmol/l) lors d'une hypoglycémie < 0,40 g/l (2,2 mmol/l)

➔ Contre-indiqué en cas d'insuffisance coronarienne ou chez l'épileptique

- **Test à la Métopirone®** anormal : absence d'élévation du composé S > 100 ng/ml (si contre-indication du précédent, très peu utilisé)

Autres

- **Cortisolémie à 8h** : - Elimine une insuffisance corticotrope si > 135 ng/ml (365 nmol/l)
  - Affirme une insuffisance corticotrope si < 50 ng/ml (140 nmol/l)
  - Tests dynamiques indiqués entre ces deux seuils
- **Test immédiat au Synacthène®** 0,250 mg (analogue de l'ACTH) : réponse normale si cortisolémie > 185 ng/ml (500 nmol/l)
- **Test à la CRH** (100 µg IV) : réponse normale si cortisolémie > 200 ng/ml

Axe thyréotrope

- **Dosage de TSH** : souvent normale même si déficit thyréotrope (la T3 aussi est souvent normale)
- **Dosage de T4L** = diagnostic de déficit thyréotrope : ↘ T4L sans élévation de TSH

Axe gonadotrope

Femme	Non ménopausée	- **Œstradiolémie basse**, sans élévation de FSH/LH (parfois basse) - Tests dynamiques (à la GnRH) : peu d'intérêt
	Ménopausée	- **Dosage basal de FSH/LH** : taux anormalement normal ou diminué
Homme		- **Testostéronémie basse**, sans élévation de FSH/LH - L'hyperprolactinémie elle-même peut donner un déficit gonadotrope fonctionnel

Bilan hormonal	Axe somatotrope	→ Après substitution des autres déficits - **Dosage de l'IGF1** chez l'enfant - Test de stimulation de la GH : - **Hypoglycémie insulinique** (épreuve de référence) - **Test à la GHRH + arginine** - **Test couplé glucagon + β-bloquant** - **Test à la clonidine** → Diagnostic si 2 tests anormaux de stimulation de la GH → Chez l'adulte : indication de substitution si réponse de la GH < 3 après hypoglycémie insulinique
	Axe lactotrope	- Prolactine normale ou élevée par perte du tonus hypothalamique dopaminergique inhibiteur (par déconnexion ou par destruction)
Cause	- **Adénome hypophysaire** : principale cause d'insuffisance antéhypophysaire, le plus souvent gonadotrope et somatotrope, isolée ou associée à un syndrome d'hypersécrétion et/ou un syndrome tumoral → **IRM hypothalamo-hypophysaire** systématique → Ne donne jamais de diabète insipide : remettre en cause le diagnostic si présent	
	Déficit isolé	- Pour chaque lignée : évoquer un **déficit génétique** - **Déficit gonadotrope** : hémochromatose, anorexie mentale, hyperprolactinémie, hypercorticisme, syndrome de Kallman-de Morsier
	Insuffisance anté-hypophysaire	- Tumeur de la région sellaire : **craniopharyngiome, métastase** - **Traumatisme crânien** : atteinte hypothalamique, hypophysaire ou section de la tige pituitaire - Iatrogène : **post-chirurgie, post-radiothérapie** - Infection : **abcès**, **tuberculose** - Inflammation : **hypophysite auto-immune, sarcoïdose**, **histiocytose** - **Syndrome de Sheehan** : nécrose hypophysaire lors de l'accouchement (favorisée par l'hyperplasie physiologique et la redistribution vasculaire due à la grossesse)

DIABETE INSIPIDE

Un adénome hypophysaire ne s'accompagne jamais d'un diabète insipide, sauf en postopératoire à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire.
→ La présence d'un diabète insipide chez un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire doit donc faire rechercher une autre étiologie.

Définition	- Polyurie > 3l/24h d'urines hypotoniques (OsmU < 300 mOsm/l) - Polydipsie équivalente à la diurèse (OsmP normale) - Sd PolyU-PolyD + lésion à l'IRM : DI central par carence en ADH (vasopressine) et test de restriction hydrique inutile NB : Rappel test de restriction hydrique : hospitalier (dangereux), différencie DI central idiopathique et polydipsie primaire
	- **DI central : carence en ADH** - DI néphrogénique : résistance à l'ADH (vasopressine) - Polydipsie primaire - DI gestationnel très rare (lyse précoce d'ADH par Ez placentaire)
Diagnostic	- Persistance nocturne : organicité - Quantification nycthémérale des apports et de diurèse - Forme sévère : diagnostic sur clinique et tests simples : . OsmU < 200 mOsm/l et Natrémie > 145 mmol/l . Test thérapeutique à la desmopressine . IRM hypophysaire - Forme partielle (OsmU 300-800) : . Test de restriction hydrique couplé au dosage de vasopressine (ou de la copeptine)
DI	Diabète insipide néphrogénique à vasopressine haute : - Maladie rénale, HyperCa, hypoK, iatrogéne (12-40%, lithium++) IRM hypophysaire : - Hypersignal spontané de posthypophyse (par vasopressine) - Cherche anomalie hypophyse ou tige pituitaire
Etiologies	- Causes tumorales : < 30 ans : craniopharyngiome, germinome > 50 ans : métastase ++ - Traumatisme, chirurgie, ischémique, anoxique, Sheehan, toxique - Infectieuse, inflammatoire , auto-immune, granulomateuse - Idiopathique… - Génétiques très rares
TTT	= desmopressine (vasopressine - En l'absence : boire en grande quantité pour éviter une déshydratation